

Синяев Е.А.¹, Петрова Ю.А.², Аршакян Г.Г.¹, Осколков С.А.¹

Иммуноактивные препараты в лечении осложненных инфекций мочевыводящих путей, обусловленных урологическими нарушениями

1- БОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень; 2- ФГБОУ Тюменский государственный нефтегазовый университет, г. Тюмень

Sinjaev E.A., Petrova Ju.A., Arshakjan G.G., Oskolkov S.A.

Immunoactive drugs in the treatment of complicated urinary tract infections, associated with urological abnormalities

Резюме

Цель исследования. В сравнительном аспекте изучить влияние монотерапии антибактериальным препаратом цефалоспоринового ряда III поколения и его комбинацией с иммуноактивным препаратом (лиофилизированным бактериальным лизатом *Escherichia coli*) на динамику клинических, иммунологических и биохимических проявлений обострения хронического пиелонефрита. **Материалы и методы.** Обследовано 70 пациентов с вторичным хроническим пиелонефритом на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе активного воспаления, в возрасте от 19 до 54 лет, средний возраст составил 39,8±10,1 лет. **Результаты.** Установлено, что включение в состав комплексной терапии обострения хронического пиелонефрита лиофилизированного бактериального лизата *Escherichia coli* сопровождается, максимально выраженными положительными сдвигами на уровне иммунологических показателей и снижает относительный риск лейкоцитурии - 0,78 (95% ДИ 0,61-0,89) и бактериурии 0,8 (95% ДИ 0,69—0,93), а также характеризуется значимо более низким уровнем активности глутатион-S-трансферазы сыворотки крови ($p < 0,05$), более низким содержанием шиффовых оснований ($p < 0,05$) и повышением уровня суммы кетодиенов и сопряженных триенов ($p < 0,05$) по данным 4 недель наблюдения. На фоне чего увеличивается степень ненасыщенности остатков жирных кислот продуктов липопероксидации. **Заключение:** Полученные данные позволяют рекомендовать включение лизата *E. Coli* в состав комплексного лечения больных хроническим пиелонефритом на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе активного воспаления независимо от выявляемого этиологического фактора.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, иммунная система, продукты липопероксидации, бактериальный лизат *E. coli*

Summary

To compare efficacy of chronic pyelonephritis acquisition treatment with cephalosporin 3 generation antibiotic and its combination with bacterial lysate of *E. coli*. **Materials and methods.** 96 patients with chronic pyelonephritis and nephrolithiasis and dismetabolic nephropathy in active stage of inflammation were investigated. Mean age - 39.4 ± 9.5 (21-52) years old. **Results.** It is established that inclusion of *E. coli* bacterial lysate in complex therapy of chronic pyelonephritis acquisition accompanied by the most pronounced positive changes at the level of immunological parameters and reduces the relative risk leukocyturia - 0.78 (95 % CI 0.61-0.89) and bacteriuria 0.8 (95 % CI 0.69-0.93), and also shows much less activity level of glutathione-S-transferase in plasma ($p < 0.05$), less concentration of Schiff base ($p < 0.05$) and raised level of ketodiens and conjugated triens ($p < 0.05$) after 4 weeks of surveillance. This led to increase of fatty acid remnants unsaturation. **Conclusion.** Our data allow recommend inclusion of *E. coli* bacterial lysate in complex therapy of chronic pyelonephritis on the background of nephrolithiasis and dismetabolic nephropathy in a phase of active inflammation, regardless of the detected etiologic factor.

Keywords: chronic pyelonephritis, immune system, lipid peroxidation products, *E. coli* bacterial lysate

Введение

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза и разработке огромного количества схем антибактериальной терапии, инфекции мочевыводящих путей

(ИМВП) являются одним из наиболее часто встречающихся заболеваний [1, 2]. По результатам, многоцентровых исследований, в том числе УТИАР I, II и III), наиболее частым возбудителем внебольничного пиелонефрита яв-

ляется кишечная палочка [3], однако по данным эпидемиологического международного исследования ДАРМИС, этиологическая роль кишечной палочки заметно снижается при внебольничных и нозокомиальных инфекциях мочевыводящих путей [4].

В последние годы имеет место отчетливая тенденция к повышению устойчивости этиологически значимой микрофлоры к ряду средств, традиционно применяемых в терапии ИМВП [5, 6]. На фоне этого концепция вирулентности/патогенности бактерий подразумевает, что не все виды микроорганизмов в одинаковой степени способны вызывать инфекционный процесс, чем более компрометированы естественные защитные механизмы макроорганизма (снижение иммунитета, наличие уродинамических нарушений), тем меньшая вирулентность требуется для того, чтобы бактериальный штамм привел к развитию инфекции [7].

На настоящий момент иммунопрофилактика неосложненных инфекций нижних мочевых путей посредством перорального применения лиофилизата 18-ти штаммов *Escherichia coli* введена в руководства по лечению урогенитальных инфекций [8-10], тогда как перспективы его использования у больных хроническим пиелонефритом (ХрПН) на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе активного воспаления остаются дискуссионными.

Цель исследования - изучить краткосрочную клиническую, иммунологическую и биохимическую эффективность монотерапии антибактериальным препаратом цефалоспоринового ряда III поколения и его комбинацией с лиофилизированным бактериальным лизатом *Escherichia coli* у больных хроническим пиелонефритом на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе активного воспаления.

Материалы и методы

Обследовано 96 пациентов с осложненной ИМВП - вторичный ХрПН на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе активного воспаления, в возрасте от 21 года до 52 лет. Средний возраст составил 39,4±9,5 лет, среди обследованных 19 мужчин (19,8%) и 77 женщин (80,2%).

Критерии включения: вторичный ХрПН на фоне нефролитиаза и дис-метаболической нефропатии в фазе активного воспаления, отсутствие рези-стентности высеваемой микрофлоры к цефалоспорином III поколения. Критерии исключения: инфекции передающиеся половым путем, воспалительные заболевания репродуктивной системы, сахарный диабет, обострение хронических заболеваний внутренних органов, злокачественные новообразования, участие в другом исследовании с применением лекарств в течение последнего месяца, резистентность высеваемой микрофлоры к цефалоспорином III поколения, необходимость смены схемы антибактериальной терапии в течение 10 дней наблюдения.

Диагноз ХрПН устанавливался в соответствии с клинической классификацией Н.А. Лопаткина и В. Е. Родома-на (1974г.) на основании полного клинико-лабораторного и инструментального (рентгенологического, ультразвукового, радиоизотопного) обследования. Для верификации диагноза ХрПН использовались следующие диагностические

критерии: характерная клиническая картина: боли в поясничной области, дизурические проявления, лихорадка, лейкоцитурия (по данным исследования мочи по Нечипоренко); бактериурия (КОЭ>106 микроорганизмов/мл); данные ультразвукового исследования: асимметрия размеров почек, уменьшение в размерах пораженной почки; изменение эхоплотности: истончение паренхимы и ее уплотнение; расширение и деформация чашечно-лоханочной системы, при обструкции мочевых путей - гидронефроз, конкременты; данные экскреторной урографии: запаздывание выделения и снижение интенсивности контрастирования; неровные контуры и уменьшение размеров пораженной почки; симптом Ходсона (уменьшение толщины паренхимы почек на полюсах по сравнению с толщиной в средней части) и снижение ренально-кортикального индекса; деформация чашечно-лоханочной системы и ее уплотнение; нарушение тонуса чашечнолоханочной системы.

Для изучения в сравнительном аспекте влияния монотерапии антибактериальным препаратом цефалоспоринового ряда III поколения и комбинированной терапии с иммуностимулирующим препаратом пациенты были рандомизированы на две группы:

1. группа (n=51) получающие в составе комплексной терапии цефиксим («Супракс Солютаб») в суточной дозе 1000 мг, продолжительность приема 10 – 14 дней.
2. группа (n=45) получающие в составе комплексной терапии цефиксим ± иммуностимулирующий препарат («Супракс Солютаб» в суточной дозе 1000 мг, продолжительность приема 10 – 14 дней ± «Уроваксон» Om Pharma, S.A. 6 мг 1 раз в день, продолжительность приема 28 дней).

Комплексная терапия обострения ХрПН проводилась по общепринятым рекомендациям и включала назначение противовоспалительных препаратов, дезагрегантов, антиоксидантов и дезинтоксикационных средств. При необходимости в схему терапии включались антигипертензивные и диуретические препараты. Эффективность терапии оценивалась на 10-14 день (клинические проявления, иммунограмма) и на 28 день (клинические проявления, состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты) от начала вмешательства.

По данным ультразвукового исследования размеров почек и толщины почечной паренхимы обнаружено: локальное утолщение паренхимы репрессировалось у 83 пациентов (86,5%), увеличение размеров пораженной воспалительным процессом почки у 69 больных (71,9%), при этом камни в чашечно-лоханочной системе лоцировались с одной стороны у 37 больных (38,5%), тогда как у 14 пациентов нефролитиаз имел двусторонний характер (14,6%) с преобладанием камней до 2 см. в диаметре.

При анализе результатов бактериологического исследования мочи в 7,5% (7) роста микрофлоры не обнаружено, среди выявленных возбудителей преобладала *E. coli* - 57% (53), на втором месте находился *Proteus spp.* - 19,4% (18), далее следовали такие возбудители, как *Klebsiella spp.* - 5,4% (5), *St. Aureus* - 3,2% (3), *Enterobacter spp.* - 3,2% (3). На долю других микроорганизмов приходилось 4,3% (4), при этом ассоциация нескольких возбудителей

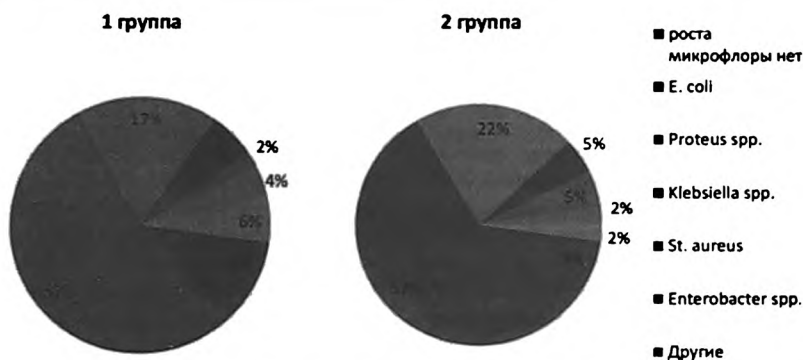


Рисунок 1. Этиологическая структура возбудителей по данным бактериологического исследования у больных с хроническим пиелонефритом.

зарегистрирована у 3,2% (3) больных. Сравнительный анализ по данному параметру между пациентами 1-й и 2-й группы значимых различий не показал (рис. 1).

Для оценки биохимической эффективности комбинированной терапии ХрПН оценивались такие параметры, как активность глутатион-S-трансферазы сыворотки крови (Г-S-T), малоновый диальдегид (МДА), определялись продукты пероксидации липидов в гептановой и изопропанольной фазе липидного экстракта сыворотки крови на длинах волн 220, 232, 278 и 420 нм (Г220, Г232, Г278, Г420 и И220, И232, И278, И420, соответственно).

Статистическая обработка материалов проведена с использованием программы Statistica 10. Для определения статистической значимости различий независимых групп использовался t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Срав-

нение зависимых групп определялось с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Сравнительный анализ лечебных мероприятий статистически значимых различий не показал, что позволяет говорить о корректном сравнении и достоверности полученных в дальнейшем результатов. Группу контроля составили 37 пациентов без клинических признаков ХрПН, сопоставимых по полу и возрасту с группами исследования.

Результаты и обсуждение

Среди побочных эффектов проводимой терапии проявления диспепсического синдрома (тошнота, горечь во рту, боль в животе, диарея) отмечались у 14 пациентов 1-й группы (27,5%) и 13 пациентов 2-й группы (28,9%), следует отметить, что вышеописанные проявления имели

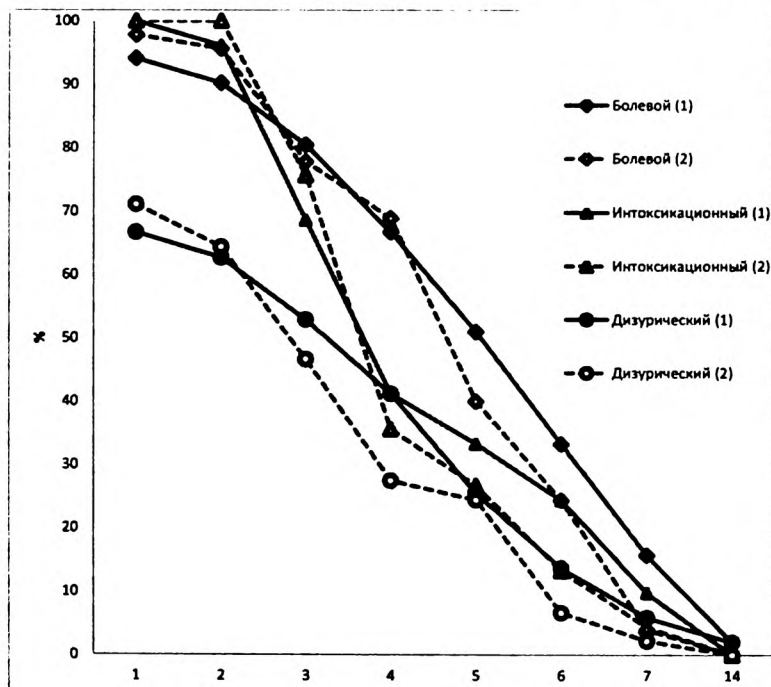


Рисунок 2. Динамика клинических проявлений хронического пиелонефрита на фоне лечения, в зависимости от схемы комбинированного лечения.

Таблица 1. Динамика параметров иммунограммы у больных хроническим пиелонефритом в зависимости от схемы комбинированного лечения. (M±SD)

Показатели		Контроль	1 группа		2 группа	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лейкоциты	кл/мкл	4280±687,6	6816,7±1251,4*	4816,5±943,3#	7106,7±943,3	4650,0±763,5#
	%	32,7±5,4	36,7±8,9	41,7±5,1	34,7±8,5	42,7±8,5#
Лимфоциты	кл/мкл	1369±309,5	2454,0±534,8*	1974,8±301,8#	2416,3±301,8	1953,0±301,8#
	%	65,4±5,8	71,2±6,5	73,3±7,2	72,6±7,2	79,8±8,0*,# p ₁₋₂ <0,05
CD3+ (Тл)	кл/мкл	890,2±198,5	1766,9±197,5*	1441,6±243,3*	1754,2±243,3	1562,4±279,4* p ₁₋₂ <0,05
	%	46,2±7,5	41,3±7,7*	43,3±6,6#	41,7±5,6*	44,8±5,6#
CD3+CD4+ (Тх)	кл/мкл	630,0±124,5	1006,1±200,1*	849,1±134,6*	1007,6±178,8	937,4±191,3* p ₁₋₂ <0,05
	%	24,5±4,1	27,3±3,6	25,9±3,9	26,3±4,1	25,9±3,76
CD3+CD8+ (Тк)	кл/мкл	360,2±43,4	662,6±56,7*	511,5±80,2*#	635,5±56,7*	507,8±56,7*,#
	%	7,9±1,2	5,63±0,83*	5,31±0,73*	6,15±0,92*	5,8±0,8*
CD3- CD16+56+ (NK)	кл/мкл	157,5±43,3	137,4±31,1	124,9±20,4*#	147,4±25,5	179,2±33,7 p ₁₋₂ <0,05
	%	2,1±0,12	1,2±0,1*	1,24±0,11*	1,19±0,99*	1,9±0,12# p ₁₋₂ <0,05
CD3+CD16+56+ (Т-НК)	кл/мкл	28,8±5,7	29,4±8,6	24,5±7,3	28,8±7,5	37,1±9,6# p ₁₋₂ <0,05
	%	12,1±1,98	11,7±1,45	12,7±1,4	12,2±1,56	11,1±1,13
CD19+ (Вл)	кл/мкл	164,4±43,3	287,1±75,0*	250,8±53,7*	294,8±67,1*	216,8±38,3*,#
	%	2,5±0,01	3,6±0,4*	2,5±0,3#	3,4±0,31*	3,0±0,3#
CD3+HLA DR+ (Т-активир.)	кл/мкл	34,2±12,3	88,3±16,9*	47,5±9,8#	82,2±13,3*	52,6±13,3#
	у.с.	2,42±0,48	1,52±0,21*	1,66±0,2*#	1,59±0,18*	1,85±0,3*# p ₁₋₂ <0,05
Ф.И. 30'	%	95,4±2,1	96,3±1,9	99,5±2,1	100,1±2,3	98,0±1,3
Ф.И. 120'	%	83,4±0,7	98,5±0,5*	99,3±3,2	99,2±2,6*	98,5±0,5
НСТ сп	%	17,5±5,9	33,5±8,6*	27,7±5,4*	36,5±8,9*	23,7±4,7
НСТ ст	%	32,1±9,8	53,1±15,3*	35,4±8,6#	52,2±11,3*	34,5±8,99
Ig A	г/л	1,6±0,32	0,92±0,42*	1,1±0,6*	0,9±0,4*	1,4±0,8# p ₁₋₂ <0,05
Ig M	г/л	1,1±0,58	2,0±0,7*	2,2±0,8*	1,9±0,79*	2,3±0,9*
Ig G	г/л	12,8±3,61	19,5±3,7*	20,3±4,9*	17,3±6,7*	18,3±6,7*,#
ЦИК 4,17	% у.с.	15,1±3,1	12,8±2,2	7,8±3,2*,#	11,9±5,2	8,9±1,8*,#
С3	г/л	1,3±0,27	1,0±0,3	1,1±0,4	1,1±0,24	1,0±0,3
С4	г/л	0,25±0,09	0,23±0,07	0,19±0,12	0,2±0,1	0,23±0,12

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, $p_{1-2} < 0,05$ - в сравнении с 1-й группой, значимость t -критерия Стьюдента для независимых выборок, # - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными, значимость t -критерия Стьюдента для зависимых выборок.

низкую степень выраженности и купировались к концу исследования. На основании субъективной оценки эффективности лечения 47,1% (24) пациентов 1 группы эффективность терапии признали очень хорошей, хороший эффект отметили 41,1% (21) респондента и удовлетворительный - 11,8% (6). В группе с назначением лизата E. coli аналогичные цифры составили 57,8% (26), 37,7% (17) и 4,44% (2) соответственно.

Основными жалобами, ассоциированными с активным воспалительным процессом в мочевых путях и предъявляемыми пациентами с ХрПН, были боли в поясничной области, интоксикационный и дизурический синдром (учащенное болезненное мочеиспускание, изменение цвета мочи). Интенсивность данных проявлений прогрессивно уменьшалась по мере лечения, максимально выраженная динамика отмечена в течение первых 3-7

дней терапии (рис. 2). Важно отметить, что несмотря на некоторую тенденцию к более быстрому снижению доли пациентов с указанными клиническими проявлениями во 2 группе, статистически значимых изменений не отмечено ни в один из анализируемых временных отрезках ($p < 0,05$). При этом, сравнение средних сроков регрессии болевого синдрома показало, что у больных 1 группы он составляет 5,2±2,15 сут., что сопоставимо со значениями 2 группы - 4,8±1,56 сут. ($p < 0,05$). Продолжительность интоксикационного синдрома (в том числе лихорадки) составила 4,22±1,9 сут. и 4,12±1,8 сут., соответственно ($p < 0,05$), тогда как по длительности дизурических проявлений, продолжительность которых составила 5,2±2,1 сут. и 4,5±1,6 сут., получены значимые различия ($p < 0,05$).

Анализ динамики показателей характеризующих состояние иммунной системы (таблица 1) показал, что

Таблица 2. Динамика параметров липопероксидации и состояния антиоксидантной системы в гептановой и изопропанольной фазе липидного экстракта сыворотки крови у больных хроническим пиелонефритом в зависимости от схемы комбинированного лечения. (M±SD)

Показатель	Контроль	1 группа		2 группа		
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Г-С-Т, мкмоль / мин х л	10,0±1,21	15,05±0,69*	15,42±2,41	14,51±0,09*	11,72±2,0# p ₁₋₂ <0,05	
МДА, мкмоль/л	2,14±0,094	2,94±0,11*	2,27±0,08*.#	3,12±0,15*	2,00±0,57*.#	
Гептановая фаза	Г ₂₂₀ Ед	0,349±0,014	0,45±0,023*	0,372±0,015#	0,527±0,023*	0,40±0,01#
	Г ₂₃₂ Ед	0,239±0,011	0,394±0,019*	0,25±0,01#	0,446±0,026*	0,278±0,01#
	Г ₂₇₈ Ед	0,037±0,035	0,046±0,003*	0,0374±0,02#	0,053±0,003*	0,053±0,006 p ₁₋₂ <0,05
Изопропанольная	Г ₂₂₀ Ед	0,021±0,002	0,037±0,002*	0,024±0,001#	0,049±0,017*	0,032±0,004#
	И ₂₂₀ Ед	0,085±0,014	0,244±0,031*	0,139±0,0147#	0,276±0,026	0,197±0,01
	И ₂₃₂ Ед	0,044±0,01	0,118±0,01*	0,07±0,008#	0,157±0,009*	0,112±0,008#
	И ₂₇₈ Ед	0,089±0,007	0,134±0,009*	0,118±0,007	0,159±0,007*	0,1537±0,007
	И ₄₂₀ Ед	0,011±0,001	0,019±0,002*	0,015±0,001#	0,017±0,002*	0,01±0,0005# p ₁₋₂ <0,05
	И ₂₂₀ /И ₂₃₂	0,34±0,043	0,46±0,028*	0,44±0,037	0,52±0,02*	0,54±0,025
	И ₂₂₀ /И ₂₇₈	1,19±0,65	0,74±0,086	1,04±0,102#	0,64±0,024	0,82±0,040#
	Г ₂₃₂ /Г ₂₇₈	0,65±0,083	0,70±0,012	0,66±0,09	0,735±0,018	0,69±0,011
	Г ₂₇₈ /Г ₂₂₀	0,103±0,008	0,11±0,01	0,096±0,004	0,099±0,007	0,13±0,011# p ₁₋₂ <0,05
СННИ ₁₂	0,157±0,028	0,49±0,11*	0,27±0,03#	0,47±0,023*	0,40±0,028 p ₁₋₂ <0,05	
СННИ ₂₇	2,66±0,188	3,16±0,26*	3,16±0,23	3,67±0,35*	3,62±0,28	

Примечание: * - p<0,05 в сравнении с контрольной группой, p₁₋₂<0,05 – в сравнении с 1-й группой, значимость t-критерия Стьюдента для независимых выборок, # - p<0,05 в сравнении с исходными данными, значимость t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.

средние значения по большинству из них находились на уровне допустимых значений, однако в сравнении с группой контроля у больных ХрПН в фазе активного воспаления значимо выше абсолютное количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови (p<0,05), а также таких субпопуляций, как CD3+ (p<0,05), CD3+CD4+ (p<0,05), CD3+CD8+ (p<0,05), CD19+ (p<0,05), CD3+HLA DR+ (p<0,05). При анализе их относительного содержания установлено, что наличие активного микробно-воспалительного процесса ассоциировалось со снижением доли CD3+CD4+ (p<0,05), CD3-.CD16+56+ (p<0,05) и CD3+CD16+56+ (p<0,05) (T-NK) на фоне увеличения CD3+HLA DR+ (p<0,05). Кроме этого, у больных ХрПН отмечалось снижение (p<0,05) иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) и концентрации Ig A (p<0,05), при увеличении фагоцитарного индекса (Ф.И. 120'), спонтанного и индуцированного НСТ-теста (p<0,05), концентрации Ig M (p<0,05) и Ig G (p<0,05).

На фоне комбинированного лечения у пациентов 1 и 2 группы отмечено значимое уменьшение абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, таких субпопуляций лимфоцитов, как CD3+CD8+ (p<0,05), CD3-.CD16+56+ (p<0,05), и CD3+HLA DR+ (p<0,05), на фоне снижения доли CD3+CD4+ (p<0,05) и CD3+HLA DR+ (p<0,05), что привело к увеличению ИРИ.

При этом в группе с дополнительным использованием лиофилизированного бактериального лизата E. coli через 14 дней от начала терапии отмечено более высокое содержание относительного и абсолютного количества субпопуляции CD3+ (p<0,05) и CD3+CD16+56+ (p<0,05), а также абсолютного содержания CD3+CD4+

(p<0,05), что привело к более высокому уровню ИРИ (p<0,05), значения которого составили 1,85±0,3 у.е., и отмечалось повышение концентрации Ig A (p<0,05).

При анализе пробы мочи по Ничипоренко через 14 дней отмечено снижение средних значений лейкоцитурии с 7,78±1,22 тыс/мл до 2,68±0,9 тыс/мл в 1 группе (p<0,05) и с 7,57±1,65 тыс/мл до 2,92±0,87 тыс/мл во 2 группе (p<0,05). Частота регистрации лейкоцитурии в данных группах со-ставляла 21,6% (11) и 8,9% (4), а бактериурии – 19,6% (10) и 6,7% (3), соответственно, что свидетельствует об отсутствии значимых различий (p=0,087 и p=0,064). Тогда как 28 дней назначение иммуноактивного препарата сопровождалось значимым снижением доли пациентов с лейкоцитурией (p=0,0014) и бактериурией (p=0,0042), в 1 группе указанные параметры составили 29,4% (15) и 21,6% (11), тогда как во 2 группе – 4,4% (2) и 2,2% (1).

При исследовании параметров липопероксидации и состояния антиоксидантной системы обнаружено, что уровень Г-С-Т сыворотки крови (таблица 2) у пациентов с ХрПН в фазе обострения практически на 50% выше аналогичных показателей контрольной группы (p<0,05). При этом через 4 недели наблюдения его активность во 2 группе была ниже как исходных значений (p<0,05), так и уровня 1-й группы (p₁₋₂<0,05).

Концентрация МДА и веществ с изолированными двойными связями (ИДС), как в гептановой (p<0,05), так и в изопропанольной (p<0,05) фазе (Г₂₂₀ и И₂₂₀) у больных ХрПН также превышала параметры контрольной группы (p<0,05), при этом их уровень снизился как у пациентов 1-й группы, так и у больных 2-й группы. Аналогичные результаты получены при оценке концентрации

диеновых конъюгатов (ДК - Г232 и И232, соответственно) и шиффовых оснований (ШО - Г420 и И420). При этом значимая динамика суммы кетодиенов и сопряженных триенов (КД±СТ) и только в гептановой фазе (Г278) зарегистрирована у пациентов 2-й группы ($p < 0,05$).

Результаты замеров оптической плотности использовались далее для расчетов индексов окисленности липидных компонентов (ИОЛ) гептановой и изопропанольной фаз: ИОЛГ232, ИОЛГ278, ИОЛИ232, ИОЛИ278. Индексы рассчитывали как отношение содержания продуктов липопероксидации к содержанию веществ с изолированными двойными связями (ЖКИДС), являющихся потенциальными источниками продуктов липопероксидации. Установлено (таблица 2), что в период обострения ХрПН в плазме больных значимо выше И232/И220 в гептановой и изопропанольной фазе ($p < 0,05$), на фоне более низкого уровня И278/И220 ($p < 0,05$).

Степень ненасыщенности липидных соединений (СНН) в изопропанольной фазе относительно гептановой фазы на длинах волн 232 и 278 нм, рассчитываемая как отношение их содержания на соответствующих длинах волн (СНН232 = И232 / Г232 и СНН278 = И278 / Г278) в период обострения была значимо выше, как у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$), так и в группе с дополнительным назначением лизата *E. coli* ($p < 0,05$). Назначение последнего характеризовалось более высоким уровнем Г278/Г220 ($p < 0,05$) и СННИ232 ($p < 0,05$), относительно больных 1-й группы.

На настоящий момент существует огромное количество схем лечения ИМВП в основе которых лежит борьба с инфекционным началом. Данное положение предопределяет отсутствие четких критериев диагностики и эффективных методов патогенетического лечения и реабилитации. По всей видимости, это обусловлено тем, что существующие представления о патогенезе инфекций мочевыводящих путей не являются исчерпывающими, что ставит проблему адекватной терапии в число наиболее актуальных аспектов изучения данного вида патологии. Между тем отмечено, что состояние иммунной системы тесно ассоциировано с частотой возникновения инфекционных заболеваний [11, 12], а мероприятия направленные на улучшение угнетения и/или гиперактивации иммунной системы приводят к снижению инфекционной заболеваемости [13], в том числе у пациентов старческого возраста, при проведении медицинской реабилитации [14]. Проведенные ранее исследования показали, что метаболические изменения у больных ХрПН характеризуются структурно-функциональной нестабильностью цитомембран и снижением иммунологической резистентности организма [15, 16].

Полученные нами данные свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, что характеризуется отсутствием различий в доле пациентов с наличием побочных эффектов от проводимого лечения ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,92$). При оценке субъективных характеристик больных ХрПН по итогам 14 дней лечения, преимуществ от включения в состав комплексной терапии иммуноактивного препарата получено не было ($p > 0,05$).

Однако, использование лизата *E. coli* у пациентов с осложненной ИМВП на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии сопровождается более ранней регрессией мочевого синдрома, а также приводит к значимо более выраженной нормализации иммунологических маркеров активности микробно-воспалительного процесса, в сравнении со стандартным комбинированным лечением, что характеризуется значимо более высоким содержанием тракта субпопуляций лимфоцитов, как Т-хелперы, натуральные киллеры и Т-НК через 14 дней от начала терапии. Отношения шансов (ОШ) лейкоцитурии у пациентов 2 группы - 0,35 (95% ДИ 0,1-1,21) и бактериурии 0,28 (95% ДИ 0,08-1,14).

Полученные результаты согласуются с данными литературы, о том, что иммунопрофилактика инфекций урогенитального тракта данным препаратом, на примере цистита, является надежным высокоэффективным и безопасным методом предотвращения рецидивов [17]. Также имеются данные по возможности ускорения клинического выздоровления, в том числе за счет влияния на сниженное количество отдельных субпопуляций лимфоцитов при назначении больным ХрПН пептидного иммуномодулятора γ -D-глутамил-L-триптофана [18].

Наряду с этим, через 28 дней от включения в состав комплексной терапии лизата *E. coli* отмечается значимое снижение доли пациентов с лейкоцитурией и бактериурией, что, скорее всего, объясняется стимулирующей собственными иммунными механизмами больных ХрПН и диктует необходимость применения данного препарата особенно при непрерывно-рецидивирующем течении заболевания, особенно на фоне имеющихся данных [19, 20]. Относительный риск (ОР) лейкоцитурии у пациентов 2 группы в сравнении с данными 1 группы - 0,078 (95% ДИ 0,61-0,89), бактериурии 0,8 (95% ДИ 0,69-0,93), ОШ - 0,11 (95% ДИ 0,1-1,21) и 0,08 (95% ДИ 0,01-0,67), соответственно.

С позиций влияния микробного воспаления на состояние цитомембран, более высокое содержание КД±СТ необходимо рассматривать в аспекте активации липопероксидации. На фоне этого, более высокий уровень кетодиенов и сопряженных триенов у пациентов 2-й группы через 4 недели наблюдения можно рассматривать как биохимический маркер модуляции иммунной системы на фоне использования лизата *E. coli*, так как они являются соединениями необходимыми для синтеза лейкотриенов и простагландинов, т.е. их образование является необходимым звеном в формировании защитных реакций. В этом аспекте рост концентрации ШО у больных 2 группы, может характеризовать не только степень разрушительного действия свободнорадикального окисления но и регенеративные возможности организм, т.е. способность к выведению, удалению образовавшихся шлаков и токсинов и регенеративным процессам.

Заключение

На фоне использования антибактериальных препаратов цефалоспоринового ряда III поколения удалось добиться нормализации клинических и ла-

бораторных показателей, что говорит о хорошей эффективности лечения. Однако, дополнительное назначение лиофилизированного бактериального лизата *Escherichia coli* сопровождается, максимально выраженными положительными сдвигами на уровне иммунологических показателей и биохимических маркеров высокой активности процессов липопероксидации, а также снижает ОР лейкоцитурии - 0,78 (95% ДИ 0,61-0,89) и бактериурии 0,8 (95% ДИ 0,69—0,93). Полученные данные позволяют рекомендовать включение лизата *E. Coli* в состав комплексного лечения больных хроническим пиело-нефритом на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе активного воспаления независимо от выявляемого этиологического фактора. ■

Синцев Е.А. – заочный аспирант кафедры преподавания внутренних болезней ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень; **Петрова Ю.А.** – к.м.н., доцент кафедры физического воспитания ГБОУ ВПО Тюменский государственный нефтегазовый университет Аршакян Г.Г. – заочный аспирант кафедры преподавания внутренних болезней ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень; **Оскалков С.А.** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры преподавания внутренних болезней ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку: Петрова Юлианна 625000, г. Тюмень, ул. Володарского 63, тел: 89199389089, e-mail: pitmtp@mail.ru.

Литература:

- Godaly G., Svanborg C. Urinary tract infections revisited. *Kidney International*. 2007;71:721-723.
- Vivian S.L., Rusinek H., Bokacheva L. Renal function measurements from MR renography and a simplified multicompartmental model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292:1548-1559.
- Peterson J., Kaul S., Khashab M. et al. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006. *Clin. Ther* 2007;29:2215-2217.
- Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорези-стенность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(4):280-302.
- Рафаэльский В.В., Стречунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций моче-выводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II. *Урология*. 2004;2:13-17.
- Стречунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Под ред. М.: Борзес, 2002:384 с.
- Wurpel D.J., Totsika M., Allsopp L.P., Webb R.I., Moriel D.G., Schembri M.A.. Comparative proteomics of uropathogenic *Escherichia coli* during growth in human urine identify UCA-like (UCL) fimbriae as an adherence factor involved in biofilm formation and binding to uroepithelial cells. *J Proteomics*. 2015;3:1874-3919.
- Veerepoot M.A., Geerlings S.E., van Haarst E.P., van Charante N.M., ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190(6):1981-9.
- Grabe M et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections 2014. www.uroweb.org
- Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T, Schaeffer A.J. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009;33(2):111-119.
- Трошина И.А., Гагина Т.А., Петров И.М., Малеев В.В., Медведева И.В. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у пациентов с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2007;79(11):24-27.
- Трошина И.А., Гагина Т.А., Петров И.М., Медведева И.В. Дисбаланс иммунной системы и особенности клинического течения ОРЗ у больных с метаболическим синдромом. *Врач*. 2008;3:66-68.
- Петров И.М. Эффективность неинвазивных интервенционных программ у жителей крайнего севера с метаболическим синдромом: результаты 5-и летнего проспективного наблюдения. *Уральский медицинский журнал*. 2014;8(122):151-158.
- Мазитов Ш.Г., Петрова Ю.А., Медведева И.В. Возможности коррекции когнитивных нарушений у лиц старческого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при проведении медицинской реабилитации // *Медицинская наука и образование Урала*. 2013;4(76):116-120.
- Ермишина В.И., Казеко Н.И., Бердичевский В.Б., Менделян Ш.С., Ильясов С.Ж. Клинико-биохимические и иммунологические показатели в диагностике и лечении хронического пиелонефрита на фоне интеркуррентных заболеваний. *Урология*. 2014;5:14-18.
- Твердой В.Е., Оскалков С.А., Жмуров В.А., Петрова Ю.А., Оборотова Н.В. Сравнительная эффективность антибактериальных препаратов фторхинолонового и β-лактамоного рядов в комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом. *Урология*. 2012;4:8-12.
- Кульчавена Е.В., Бреусов А.А. Отдаленные результаты иммунопрофилактики рецидивов инфекций уроге-

- нитального тракта. *Вестник урологии*. 2013;2:3-9.
18. Серезенков А.В., Горелов А.И., Симбирцев А.С., Петров А.В. Иммунотерапия пациентов с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления. *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2012;1:460-461.
19. Воиула В.И., Вилюха А.И., Зафранская М.М., Иванчик Г.И., Юрага Т.М. Результаты иммунопрофилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. *Медицинские новости*. 2015;5:36-40.
20. Зоркин С.Н., Пинелис В.Г., Арсеньева Е.Н., Шахновский Д.С. Опыт использования препарата Уро-Ваксом при осложненных инфекциях мочевых путей у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;16:24-27.